·论著·

血清尿酸纵向轨迹对新发高三酰甘油血症影响的研究

何应梅[1]，贾雪[1]，朱国军[2]，刘冰[1*]

【摘要】 背景 高血清尿酸（SUA）水平可能与高三酰甘油血症相关，但仍缺乏 SUA 纵向轨迹变化对新发高三酰甘油血症影响的前瞻性队列研究。目的 探讨 SUA 纵向变化轨迹与新发高三酰甘油血症的相关性。方法 纳入 2015—2020 年在十堰市铁建医院进行健康体检的建筑职工 3 871 人为研究对象，收集研究对象一般资料、体格检查资料与实验室检测结果。构建群组轨迹模型（GBTM）对研究对象尿酸轨迹进行分组，采用线性趋势 χ^2 检验检测高三酰甘油血症发病密度随 SUA 分层的线性趋势。采用广义估计方程模型（GEE）分析各指标与高三酰甘油血症的关系。结果 GBTM 分组第 1 组轨迹呈现低位 SUA 波动水平（250~350 μmol/L），第 2 组轨迹呈现中位 SUA 波动水平（>350~450 μmol/L），第 3 组轨迹呈现高位 SUA 波动水平（>450 μmol/L），根据轨迹特征将 3 组依次命名为低位波动组（*n*=1 103）、中位波动组（*n*=2 141）、高位波动组（*n*=627）。线性趋势 χ^2 检验结果发现，高三酰甘油血症发病密度随尿酸波动水平的上升而升高（χ^2=146.728，*P*<0.001）。三组受试者年龄、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、SUA、肌酐（Cr）、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、BMI 比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）。GEE 分析结果显示，TC、Cr、SBP、DBP、空腹血糖、BMI 为高三酰甘油血症发生的影响因素（*P*<0.05），以低位波动组为参照，中位波动组〔*RR*=2.294，95%*CI*（1.834，2.868）〕、高位波动组〔*RR*=3.012，95%*CI*（2.295，3.953）〕高三酰甘油血症的发生风险升高（*P*<0.05）。结论 高三酰甘油血症发病密度随着尿酸轨迹的升高而增加，尿酸轨迹升高是高三酰甘油血症发生的危险因素，控制 SUA 在正常范围波动将可能有助于降低高三酰甘油血症的患病风险。

【关键词】 高甘油三酯血症；高尿酸血症；血脂异常；群组轨迹模型；危险因素

【中图分类号】 R 589.2 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0253

【引用本文】 何应梅，贾雪，朱国军，等. 血清尿酸纵向轨迹对新发高三酰甘油血症影响的研究[J]. 中国全科医学，2023. [Epub ahead of print]. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0253. [www.chinagp.net]

HE Y M，JIA X，ZHOU S C，et al. Effect of longitudinal trajectory of serum uric acid on new-onset hypertriglyceridemia [J]. Chinese General Practice，2023. [Epub ahead of print].

Effect of Serum Uric Acid Longitudinal Trajectory on New-onset Hypertriglyceridemia *HE Yingmei*[1]，*JIA Xue*[1]，*ZHU Guojun*[2]，*LIU Bing*[1]*

1.Center of Health Adminstration and Development Studies，Hubei University of Medicine，Shiyan 442000，China

2.Shiyan Railway Hospital，Shiyan 442000，China

Corresponding author：LIU Bing，Professor；E-mail：sy-lb@126.com

【Abstract】 **Background** High serum uric acid (SUA) levels may be associated with hypertriglyceridemia. However，prospective cohort studies on the effect of longitudinal trajectory changes in SUA on new-onset hypertriglyceridemia are still lacking. **Objective** To investigate the correlation between the longitudinal trajectory of SUA and the new-onset hypertriglyceridemia. **Methods** A total of 3871 architecture employees who underwent physical examinations in Tiejian Hospital of Shiyan from 2015 to 2020 were selected as study subjects. The general data，physical examination data and laboratory test results of the study subjects were collected. Group-based trajectory model (GBTM) was used to group the uric acid trajectories of the study subjects，linear trend χ^2 test was used to detect linear trends in the density of hypertriglyceridemia development with SUA stratification. Generalized estimation equation (GEE) was used to analyze the relationship between each index and hypertriglyceridemia. **Results** The trajectories of GBTM group 1 showed low SUA fluctuation levels (250~350 μmol/L)，group 2 showed medium SUA fluctuation levels (>350~450 μmol/L)，and group 3 showed high SUA fluctuation levels (>450 μmol/L)，the three groups were named as low fluctuation group (*n*=1 103)，medium fluctuation group (*n*=2 141)，

基金项目：国家自然科学基金面上项目（71774049）

1.442000 湖北省十堰市，湖北医药学院卫生管理与卫生事业发展研究中心 2.442000 湖北省十堰市铁建医院

*通信作者：刘冰，教授；E-mail：sy-lb@126.com

本文数字出版日期：2023-06-16

and high fluctuation group（n=627）sequentially according to the trajectory characteristics. The results of linear trend χ^2 test revealed that the density of hypertriglyceridemia development increased with the rise of uric acid fluctuating levels（χ^2=146.728，P<0.001）. There were significant differences in age，total cholesterol（TC），triacylglycerol（TG），SUA，creatinine（Cr），systolic blood pressure（SBP），diastolic blood pressure（DBP），and BMI among the three groups（P<0.05）. GEE analysis showed that TC，Cr，SBP，DBP，fasting blood glucose and BMI were influencing factors in the development of hypertriglyceridemia（P<0.05），and the risk of hypertriglyceridemia was increased in the medium fluctuation group〔RR=2.294，95%CI（1.834，2.868）〕and high fluctuation group〔RR=3.012，95%CI（2.295，3.953）〕using the low fluctuation group as a reference. **Conclusion** Elevated Longitudinal trajectory of serum uric acid level is a risk factor for new-onset hypertriglyceridemia.

【**Key words**】 Hypertriglyceridemia；Hyperuricemia；Dyslipidemias；Group-based trajectory model；Risk factors

高三酰甘油血症是一种极为常见的血脂异常分型，主要表现为血清三酰甘油水平升高。高三酰甘油血症是高血压、冠心病、动脉粥样硬化、糖尿病等代谢综合征及急性胰腺炎的重要危险因素，但其无明显症状，常被人忽视，因而开展高三酰甘油血症预测因素研究具有重要意义。尿酸是嘌呤分解代谢的终产物，血清尿酸（serum uric acid，SUA）水平升高是否促进高三酰甘油血症的发生尚无定论。早期的一项横断面研究发现 SUA 与高三酰甘油血症相关，但没有证明两者之间是否存在因果关系[1]。近期两项队列研究以单一时点测量的基线尿酸水平四分位数为分组依据，探讨了 SUA 对新发高三酰甘油血症的影响，发现 SUA 水平升高可能会增加患高三酰甘油血症的风险[2-3]。然而，单一时点的测量值忽视了 SUA 随时间的波动变化对实验结果准确度的影响。

群组轨迹模型（group-based trajectory model，GBTM）是一项基于纵向队列数据的分析技术，该技术通过监测某一观察指标随时间动态变化的趋势，识别出重复测量数据中遵循同质变化的个体并进行分组。GBTM 克服了单次测量的局限性，其科学性与可行性已被其他医学队列研究所证实[4-6]，但至今尚未用于 SUA 与高三酰甘油血症相关性研究。本研究利用十堰市铁建医院建筑职工 6 年体检数据构建前瞻性队列，探讨 SUA 动态变化对高三酰甘油血症的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2015—2020 年在十堰市铁建医院进行健康体检的建筑职工为研究对象。纳入标准：（1）年龄≥ 18 岁；（2）2015—2020 年至少参加 3 次体检，且主要研究变量的体检数据无缺失值；（3）首次体检未检出高三酰甘油血症。排除标准：（1）首次体检检出高三酰甘油血症或患有心脑血管疾病、严重肝肾疾病、恶性肿瘤等疾病；（2）研究期间服用降血脂药物或调节 SUA 水平的药物。经纳入、排除标准筛选后，共有 3 871 人进入研究队列。本研究通过了湖北医药学院伦理委员会审批（批准号：2019-TH-101）。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 由医务人员将体检者身份信息录入系统，登记年龄和性别，并询问其近 1 个月用药情况与既往病史。受访者均签订知情同意书。

1.2.2 体格检查及采血 受访者身着轻便衣物，脱去鞋帽后测量身高和体质量（身高精确到 0.1 cm，体质量精确到 0.1 kg），计算 BMI。受试者静坐 5 min 后采用欧姆龙电子血压计测量左上臂收缩压（systolic blood pressure，SBP）和舒张压（diastolic blood pressure，DBP），取 3 次读数的平均值。体检者空腹 8 h 以上后于次日 6：00—9：00 采集静脉血用于实验室检测。

1.2.3 实验室检测 采用迈瑞 BS-2000M 全自动分析仪检测受试者血清总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）、空腹血糖（fasting blood glucose，FPG）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、SUA 与血肌酐（creatinine，Cr）。

1.3 诊断标准 （1）TG ≥ 2.3 mmol/L 诊断为高三酰甘油血症[7]。（2）非同日 2 次测定 SUA ≥ 420 μmol/L 诊断为高尿酸血症[8]。

1.4 统计学方法 使用 STATA 17 软件构建 GBTM，将 Traj 程序安装进 STATA 17 软件，使用 GBTM 命令探索轨迹分组，依据拟合指标贝叶斯信息标准（Bayesian information criteria，BIC）和轨迹中个体后验概率均值（average posterior probability，AvePP）选择合适的分组结果。经多次分组拟合，选择 BIC 绝对值最小且每组 AvePP>0.7 作为可接受标准[9]。采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。计数资料采用相对数表示，采用线性趋势 χ^2 检验检测高三酰甘油血症发病密度随 SUA 分层的线性趋势。采用广义估计方程模型（generalized estimation equation，GEE）分析各指标与高三酰甘油血症的关系，工作相关矩阵选择等相关，联接函数为二分类 Logstic 函数。以 α=0.05 为标准，

$P<0.05$ 定义为具有统计学意义或允许进入模型。

2 结果

2.1 高三酰甘油血症GBTM选择 建立GBTM进行模型拟合，分3组的模型BIC值为-80 745.82，3组AvePP值分别为0.926 40、0.918 07、0.920 69，均>0.7，说明GBTM分组合理。第1组轨迹呈现低位SUA波动水平（250~350 μmol/L），第2组轨迹呈现中位SUA波动水平（>350~450 μmol/L），第3组轨迹呈现高位SUA波动水平（>450 μmol/L）。根据轨迹特征将3组依次命名为低位波动组（n=1 103）、中位波动组（n=2 141）、高位波动组（n=627）。

2.2 受试者一般情况 共纳入受试者3 871人，年龄18~69岁，中位年龄28（24，40）岁，其中男3 416人，女455人。本研究于2015—2018年分别纳入1 704、930、762与475人。以首次体检数据作为基线，对人群进行2~5次随访，中位随访年限为4.39年，共随访14 487人年。2016—2020年有913例新发高三酰甘油血症患者，发病密度为62.88/1 000人年。低位波动组、中位波动组、高位波动组分别随访4 130、8 039、2 318人年，发病人数为137、541、235例，发病密度分别为33.17‰、67.30‰、101.38‰，线性趋势 χ^2 检验结果发现，高三酰甘油血症发病密度随尿酸波动水平的上升而升高（χ^2=146.728，$P<0.001$）。

2.3 三组受试者基线数据比较 三组受试者年龄、TC、TG、SUA、Cr、SBP、DBP、BMI比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），三组BUN、FPG比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表1。

2.4 高三酰甘油血症影响因素的GEE分析结果 以是否发生高三酰甘油血症（赋值：0=否，1=是）为因变量，以SUA波动水平为自变量，年龄、TC、TG、SUA、Cr、SBP、DBP、BMI为控制变量进行GEE分析，结果显示，TC、Cr、SBP、DBP、FPG、BMI为高三酰甘油血症发生的影响因素（$P<0.05$），以低位波动组为参照，中位波动组〔RR=2.294，95%CI（1.834，2.868）〕、高位波动组〔RR=3.012，95%CI（2.295，3.953）〕高三酰甘油血症的发生风险升高（$P<0.05$），见表2。

3 讨论

既往研究表明，TC、BMI、FPG、Cr等是高三酰甘油血症的危险因素，本研究与之结果一致[3，10-11]，但由于纳入对象年龄的第3四分位数<40岁，整体较年轻，本研究未发现年龄与高三酰甘油血症的相关性。值得注意的是，高甘油三脂血症所致的急性胰腺炎已有年轻化趋势[12-13]，这可能提示了高三酰甘油血症在中青年中的患病率较高，本研究结果也同样支持该结论。

利用群组轨迹模型，本研究将研究人群分为低位波动组、中位波动组和高位波动组，三组尿酸波动区间分别为250~350 μmol/L、>350~450 μmol/L与>450 μmol/L，其中中位波动组尿酸水平由正常发展为高尿酸血症（在>350~450 μmol/L区间波动），而高位波动组在随访期间一直为高尿酸血症（波动区间>450 μmol/L）。随访发现，高三酰甘油血症发病密度在低位波动组、中位波动组与高位波动组中分别为33.17‰、67.30‰与101.38‰，差异有统计学意义（$P<0.001$），虽然三组均有高三酰甘油血症发生，但中位波动组和高位波动组发病密度分别是低位波动组的2.03和3.06倍，表明高三酰甘油血症发病密度随着尿酸轨迹的升高而增加。

一项纳入36 663名体检对象的横断面研究表明，较高的SUA与高三酰甘油血症的发生风险有关[14]。基于日本人群的的5年队列研究表明，5年内更高基线水平的SUA以及尿酸持续升高均会导致高三酰甘油血症概率增加[15]；而另一项以中国中老年人群为对象的队列研究则表明，SUA每升高100 μmol/L，高三酰甘油血症患病风险升高13%[2]。本研究则以尿酸波动轨迹分组为依据证明：与低波动组人群相比，中位波动组〔RR=2.294，95%CI（1.834，2.868）〕、高位波动组〔RR=3.012，95%CI（2.295，3.953）〕高三酰甘油血症的发生风险升高（$P<0.05$）。高SUA可能是一种重要的高三酰甘油血症的预测因素，而控制SUA在正常范围波动将可能有助于降低高三酰甘油血症的患病风险。

表1 三组受试者基线数据比较

Table 1 Comparison of baseline data of 3 groups of subjects

分组	例数	年龄〔M（P_{25}，P_{75}），岁〕	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	SUA（mmol/L）	BUN（mmol/L）	Cr（mmol/L）	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	FPG（mmol/L）	BMI
低位波动组	1 103	31（25，47）	4.30±0.79	1.06±0.43	274.16±45.57	4.71±1.21	80.39±16.19	122±16	77±12	4.4（4.1，4.8）	22.55±3.22
中位波动组	2 141	27（24，36）	4.36±0.78	1.23±0.45	363.76±46.96	4.77±1.92	87.61±14.83	125±14	79±11	4.4（4.0，4.8）	23.57±3.29
高位波动组	627	26（24，32）	4.47±0.78	1.36±0.45	458.75±56.65	4.85±1.12	89.07±14.34	126±14	79±11	4.4（4.1，4.8）	25.34±3.58
F（H）值		109.042[a]	9.341	1 575.775	1 491.585	2.824	1 572.220	1 554.445	1 586.785	1.870[a]	138.925
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.060	<0.001	<0.001	<0.001	0.393	<0.001

注：TC=总胆固醇，TG=三酰甘油，SUA=血清尿酸，BUN=尿素氮，Cr=血肌酐，SBP=收缩压，DBP=舒张压，FPG=空腹血糖，1 mmHg=0.133 kPa；[a]为H值。

表 2 高三酰甘油血症影响因素的 GEE 分析结果
Table 2 GEE analysis results of influencing factors of hypertriglyceridemia

变量	β	SE	Wald χ^2值	P值	RR（95%CI）
尿酸轨迹分组（以低位波动组为参照）					
中位波动组	0.830	0.114	53.014	<0.001	2.294（1.834，2.868）
高位波动组	1.103	0.139	63.166	<0.001	3.012（2.295，3.953）
SUA					
年龄	-0.004	0.004	1.316	0.251	0.996（0.988，1.003）
TG					
TC	0.775	0.045	280.677	<0.001	2.119（1.941，2.314）
BUN	0.008	0.032	0.056	0.813	1.008（0.946，1.074）
Cr	-0.018	0.002	64.585	<0.001	0.982（0.978，0.986）
SBP	-0.018	0.003	29.442	<0.001	0.982（0.975，0.988）
DBP	0.026	0.004	34.595	<0.001	1.026（1.017，1.035）
FPG	0.223	0.027	70.586	<0.001	1.250（1.187，1.317）
BMI	0.137	0.012	142.293	<0.001	1.146（1.121，1.172）

目前，SUA 影响 TG 水平的机制尚不明确。一种观点认为高尿酸可诱导 NADPH 氧化酶 4 的易位，引起线粒体氧化应激增加，导致柠檬酸释放到胞质中促进 TG 合成[16]。另一种观点认为，尿酸诱导一系列脂代谢相关酶的过表达来促进肝脏脂肪的生成[17]。本研究从流行病学角度进一步揭示了 SUA 与高三酰甘油血症的相关性，而针对高 SUA 影响高三酰甘油血症分子机制的研究将有助于相关疾病的诊断、治疗和药物研发。

本研究尚存在一些不足之处：首先，本研究纳入的对象以青年群体为主，男性居多，人群代表性不足，研究结果可能存在一定偏倚。其次，吸烟、饮酒、饮食习惯等均对高三酰甘油血症产生影响，本研究未将这些因素纳入控制变量，也可能对研究结果产生一定影响。

综上所述，本研究基于尿酸动态变化轨迹，构建 GBTM，比较了不同尿酸波动水平人群发生高三酰甘油血症的差异，进一步证明控制尿酸的重要性，对高三酰甘油血症的控制具有重要意义。

作者贡献：何应梅负责数据整理与统计学分析、图与表的绘制以及论文撰写；贾雪与朱国军负责数据收集与审查；刘冰负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 赵兰江，赵冬，刘静，等. 血清尿酸水平和甘油三酯关系的人群研究［J］. 中华内科杂志，2005，44（9）：664-667. DOI：10.3760/j.issn：0578-1426.2005.09.008.

[2] LI Y Z，TIAN L，ZHENG H，et al. Serum uric acid and risk of incident hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia in middle-aged and older Chinese：a 4-year prospective cohort study［J］. Ann Med，2020，52（8）：479-487. DOI：10.1080/07853890.2020.1795918.

[3] ZHENG R J，REN P，CHEN Q M，et al. Serum uric acid levels and risk of incident hypertriglyceridemia：a longitudinal population-based epidemiological study［J］. Ann Clin Lab Sci，2017，47（5）：586-591.

[4] 杜鑫，张芮英，张莹，等. 收缩压纵向轨迹与心房颤动的关系［J］. 中国循环杂志，2017，32（6）：584-588. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2017.06.013.

[5] 王珊，张健，张杰，等. 体质量指数轨迹与新发非酒精性脂肪性肝病相关性的队列研究［J］. 中华肝脏病杂志，2020，28（7）：597-602. DOI：10.3760/cma.j.cn501113-20190629-00230.

[6] 黄金杰，李俊娟，张昕蕾，等. 收缩压纵向轨迹对新发慢性肾脏病的影响［J］. 解放军医学杂志，2021，46（1）：49-56. DOI：10.11855/j.issn.0577-7402.2021.01.09.

[7] 诸骏仁，高润霖，赵水平，等. 中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）［J］. 中国循环杂志，2016，31（10）：937-953.

[8] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）［J］. 中华内分泌代谢杂志，2020，36（1）：1-13. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.

[9] 吕浥尘，赵然. 群组发展模型——干预研究的新方法［J］. 心理学探新，2018，38（1）：91-96.

[10] 刘思浚，陆凤，胡志斌，等. 常州市武进区老年人高脂血症流行病学调查［J］. 中华疾病控制杂志，2013，17（1）：13-16.

[11] 黄运花，甘敏，覃媛媛，等. 南宁市壮族人群血脂异常检出率及危险因素调查［J］. 中国医药导报，2022，19（20）：41-44，61.

[12] 甘筠益，刘桠名，王倩，等. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎重症化的早期预测模型构建［J］. 中国急救医学，2022，42（11）：975-981. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2022.11.010.

[13] PETROV M S，YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2019，16（3）：175-184. DOI：10.1038/s41575-018-0087-5.

[14] XU J，LIU C C，FU L，et al. The association of serum uric acid with metabolic syndrome and its components-From a single-clinical centre in China［J］. Int J Clin Pract，2021，75（4）：e13845. DOI：10.1111/ijcp.13845.

[15] KUWABARA M，BORGHI C，CICERO A F G，et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia：a five-year cohort study in Japan［J］. Int J Cardiol，2018，261：183-188. DOI：10.1016/j.ijcard.2018.03.045.

[16] LANASPA M A，SANCHEZ-LOZADA L G，CHOI Y J，et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress：potential role in fructose-dependent and-independent fatty liver［J］. J Biol Chem，2012，287（48）：40732-40744. DOI：10.1074/jbc.M112.399899.

[17] CHOI Y J，SHIN H S，CHOI H S，et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes［J］. Lab Invest，2014，94（10）：1114-1125. DOI：10.1038/labinvest.2014.98.

（收稿日期：2023-03-06；修回日期：2023-06-09）

（本文编辑：邹琳）